Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Günter A. Neuhaus

Zum aktiven Transport von Herzglykosiden im Darm

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem. Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harm Ohlmeier
aus Husum

1970

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Günter A. Neuhaus

Zum aktiven Transport von Herzglykosiden im Darm

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem. Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harm Ohlmeier
aus Husum

ehem. Dekan:	Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent:	Professor Dr. med. Antonio Ruiz-Torres
Korreferent:	Professor Dr. med. Helmut Kewitz

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. November 1970

INHALTSVERZEICHNIS:

		Seite
I.	Beschreibung und Kinetik des aktiven Transportes	4
II.	Hinweise auf einen aktiven Transport von Herzglykosiden	13
III.	Materialien und Methoden	17
IV.	Ergebnisse	23
V.	Diskussion	31
VI.	Zusammenfassung	34
VII.	Literaturverzeichnis	35

I. Beschreibung und Kinetik des aktiven Transportes

Bei der Erforschung der Physiologie der Sekretion und Exkretion stieß man schon früh auf Molekularbewegungsphänomene, die sich nicht mehr durch einfache Diffusion - Bewegung von gelösten Teilchen (Moleküle, Ionen) entlang einem Konzentrations - bzw. elektrochemischen Gradienten - oder Osmose erklären ließen und bei denen offensichtlich Faktoren eine Rolle spielten, die im Fick'schen Diffusionsgesetz (84) (M= $-D \frac{dc}{ds} q$)+ nicht enthalten waren. In den letzten 20 Jahren mehren sich die Befunde, die vermuten lassen, daß es sich hierbei um eine allgemeine physiologische Zellfunktion und nicht nur um Spezialleistungen einiger hochdifferenzierter Zellen handelt.

In den Anfängen der Permeabilitätsforschung richtete man das Hauptaugenmerk auf die Struktur der Zellmembran und die permeabilitätsbestimmenden Faktoren, um die Differenzen zwischen äußerem und innerem Zellmilieu und die zum Teil hohe Spezifität der Durchlässigkeitseigenschaften der Membranen zu erklären.

Man hat inzwischen gefunden, daß sich alle Membranen, sowohl die zellbegrenzenden als auch die intrazellulären, in ihrem chemischen Aufbau außerordentlich ähnlich (19, 44) und bei fast allen Lebewesen nach dem gleichen Prinzip aufgebaut sind. Ebenso scheinen die von der Diffusion abweichenden Vorgänge an diesen Membranen nach Regeln abzulaufen, die im gesamten Tierreich prinzipiell gleich zu sein scheinen (20, 44).

Zur Erklärung dieser Phänomene hat man viele Modellvorstellungen entwickelt, die bisher aber nur unbefriedigende Lösungen boten. Da die Membranen eine lipophile Struktur besitzen, ist es einleuchtend, daß Substanzen sie nur in ihrer nicht ionisierten Form zu durchdringen vermö-

---

+ M= durchgedrungene Substanzmenge; D = Diffusionskoeffizient ($cm^2 \cdot sec^{-1}$) Das negative Vorzeichen weist darauf hin, daß die Diffusion vom Ort höherer zu dem niederer Konzentration gerichtet ist. dc/ds ist der Konzentrationsgradient · q = Fläche

gen. Aus diesem Grunde ist die Hydrophilie bzw. Lipophilie einer Substanz, ausgedrückt durch die Dissoziationskonstante, einer der wichtigsten Faktoren für ihr Penetrationsvermögen (46, 89, 90, 94, 98).

Während die Zellaufnahme von lipophilen Stoffen damit erklärt werden könnte (29), hat man andererseits genug Beispiele für eine Bewegung von Natrium- oder Kaliumionen durch Membranen. Man weiß auch, daß sehr hydrophile Substanzen, wie z. B. Zucker, die Membran durchdringen. Für diese Stoffe hat man Poren mit bestimmten Eigenschaften (18) angenommen. Diese können jedoch nur eine ganz geringe Rolle und auch nur für kleine Moleküle spielen. Schanker beweist das durch das Beispiel der Resorption von D_2O und Harnstoff, die zu 41 % bzw. 11 % resorbiert werden. Gegen diese verhältnismäßig geringe Resorption kleiner Moleküle setzt er die wesentlich höhere Resorption von lipophilen Stoffen weitaus größeren Molekulargewichtes (89). Ebenso können diese Prozesse durch Pinocytose, durch Phagocytose oder durch eine spezielle Ladungsverteilung auf den Membranen nicht erklärt werden.

In den letzten Jahren hat sich das Interesse dem aktiven Transport zugewandt. Unter aktivem Transport versteht man im allgemeinen eine Substanzverschiebung durch Zellmembranen, die entgegen dem Konzentrationsgradienten verläuft (15, 44, 84, 89, 103, 104, 106 u. a. m.). Der Mechanismus dieses Transportes und die dabei wirkenden Kräfte sind unbekannt. Zu den experimentellen Kriterien des aktiven Transportes zählt man im allgemeinen (84):

1) Substanztransport durch Zellmembranen entgegen dem entsprechenden Gradienten (sog. "Bergauftransport").
2) Keine lineare Abhängigkeit der Transportrate von der Konzentrationsdifferenz zwischen den beiden Seiten der Membran.
3) Sättigung des Systems, besonders bei höheren Konzentrationen (Transportmaximum, Tm).
4) Kompetetive Hemmung
5) Hoher Temperaturkoeffizient

6) Große Differenz in der Transportrate für nahe verwandte Moleküle (z. B. Stereoisomere).

7) Abhängigkeit von der Energieversorgung.

8) Hemmung durch Enzymgifte.

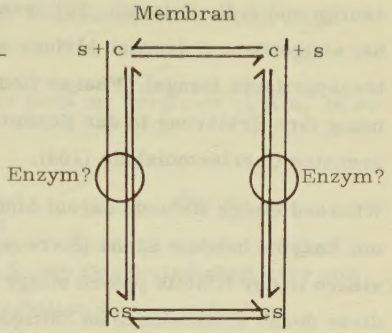
Diese Kriterien sind allerdings nur beschreibender Natur. Sie beweisen nicht, daß ein Bergauftransport ein durch Zellenergie unterstützter Transport sein muß. Dennoch ist der Bergauftransport entgegen einem elektrochemischen Gradienten der einzige Fall eines Transportes, der spontan und ohne Energiezufuhr nicht vorstellbar ist, da sich hier die Enthalpie vergrößert ($dG = dG^{o} + RT \cdot \ln \frac{Cc \cdot Cd}{Ca \cdot Cb}$)$^{+}$. Man kennt heute bereits eine große Anzahl von Substanzen, die aktiv transportiert werden und zwar hauptsächlich im Darm und in der Niere. Bei der Niere sind es z. B. alle Substanzen, deren U/P (U = Konzentration im Urin, P = Konz. im Plasma) kleiner als 1 ist, d. h., die rückresorbiert werden (97). Für den Darm ist es zuerst für Glukose nachgewiesen worden (6). Inzwischen ist der Nachweis für viele Zucker, Aminosäuren und Kationen (z. B. 43, 70, 103) sowie auch körperfremde Substanzen (51, 52, 91) gelungen. Für einige Stoffgruppen scheinen sogar mehrere verschiedene Transportsysteme zu existieren (43).

Mit der Annahme eines aktiven Transportes ist die Vorstellung über einen Trägermechanismus eng verknüpft. Sie besteht darin, daß ein Substrat S, das in unveränderter Form eine Membran nicht zu passieren vermag,

---

+ dG = freie Enthalpie; dG^{o} = freie E. bezogen auf den Standardzustand (reines Lösungsmittel, 1 Mol/l gelöst und 1 Mol Stoffumsatz).
R = Gaskonstante; T = absolute Temperatur; ln = Logarithmus naturalis und Ca, Cb, Cc und Cd = Konzentrationen der Reaktionspartner. Für den Gleichgewichtszustand ist dG = 0.
(aus: P. Karlson "Kurzes Lehrbuch der Biochemie", Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, S. 58-60)

durch eine Reaktion mit dem Träger C (Carrier) dazu befähigt wird. Man vermutet, daß der Carrier im allgemeinen nur in konstanter Menge in der Membran vorhanden ist (15). Es bildet sich der Komplex CS, der die Membran passieren kann und sich auf der anderen Seite wieder in C und S aufspaltet. Der freie Träger C kehrt dann auf die Ausgangsseite zurück. Im stationären Zustand bestehen zwei gegenläufige und gleichsteile Gradienten, einer für CS in der Transportrichtung und einer für C in der Gegenrichtung. Der Transport läuft so lange, wie der CS-Gradient besteht, d. h., bis zum Konzentrationsausgleich (Ausgleichstransport). Die Bewegung durch die Membran kann durch Diffusion, Molekülrotation o. ä. erfolgen. Die Geschwindigkeit ist dem CS-Gradienten proportional und damit der Differenz zweier Michaelis-Menten-Terme (siehe unten) (18, 43, 44, 75, 84, 98, 103-106 u. a.).



Schema nach W. Wilbrandt

Ein einfaches Beispiel ist der Transport von Hydroxylionen durch CO_2 durch die Erythrocytenmembran, wobei die Substrat-Träger-Reaktion durch die Carboanhydrase enzymatisch katalysiert wird.

Mit der Trägervorstellung lassen sich einige der oben genannten Befunde deuten. So z. B. die hohe Spezifität der Transportsysteme. Wilbrandt zum Beispiel fand, daß unter bestimmten Bedingungen L-Arabinose sehr schnell, D-Arabinose dagegen fast gar nicht in menschliche Erythrocyten penetriert (104). Auch für andere Stoffe ist eine zum Teil erstaunliche Spezifität gefunden worden (1, 14, 15, 43, 78, 79, 89).

Die begrenzte Kapazität ergibt sich aus der begrenzten Anzahl der Träger. Beispiele dafür sind die sogenannten Schwellensubstanzen in der Niere mit Tm (97) oder bei der Resorption aus dem Darm einige Zucker, Amino-

säuren und z. B. Calcium, bei denen zwar dA/dC nicht Null erreicht, aber bei steigendem C dennoch kleiner wird (104) (C = Konzentration, A = transportierte Menge). Ebenso finden die Befunde über kompetetive Hemmung ihre Erklärung in der Konkurrenz der Stoffe um die in der Zahl begrenzten Carriermoleküle (104).

Während einige Befunde darauf hindeuten, daß es sich bei den Trägern um Enzyme handeln könne (Stereospezifität, kompetetive Hemmung), bestehen in der Kinetik jedoch einige Unterschiede zur Enzymkinetik, da diese durch einen einzelnen Sättigungsterm, die Transportkinetik durch die Differenz zweier Terme bestimmt wird (104-106).

Im Falle eines Reaktionsgleichgewichtes zwischen C und S ergibt sich für die Transportgeschwindigkeit die folgende Beziehung zu den Substratkonzentrationen S_1 und S_2 (85, 102):

$$V = D' \cdot C_t \cdot \left(\frac{S_1}{S_1 + Km} - \frac{S_2}{S_2 + Km}\right) \qquad \text{(Gl. 1)}$$

oder

$$V = Vmax \cdot Km \cdot \frac{(S_1 - S_2)}{(S_1 + Km)(S_2 + Km)} \qquad \text{(Gl. 2)}$$

in der Km die Michaelis-Konstante (74) des Träger-Substrat-Komplexes CS, Vmax die Maximalgeschwindigkeit, C_t die gesamte Trägerkonzentration und D' die Permeabilitätskonstante des Komplexes bedeuten. Vmax wird auch der Kapazitäts- und Km der Affinitätsparameter genannt.

Wenn der Sättigungsgrad des Trägers auf Seite 1 der Membran groß, auf Seite 2 jedoch sehr klein ist (durch Stoffwechselvorgänge o. ä. wird das Substrat ständig eliminiert), so ergibt sich eine quantitative Übereinstimmung mit der Michaelis-Menten-Gleichung, da der 2. Teil der Klammer in Gleichung 1 fortfällt.

Ist die Substratkonzentration klein im Verhältnis zu Km (numerisch gesehen), so ist die Kinetik gleich der Diffusionskinetik (s. Gl. 2):

$$V = Vmax \cdot \frac{1}{Km} \cdot (S_1 - S_2) \qquad \text{(Gl. 3).}$$

Sie wird daher als D-Kinetik bezeichnet, schließt aber natürlich einen Trägermechanismus nicht aus.

Ist jedoch die Substratkonzentration sehr hoch im Vergleich zu Km, so ergibt sich aus Gleichung 2 Gleichung 4,

$$V = Vmax \cdot Km \cdot \left(\frac{1}{S_2} - \frac{1}{S_1}\right) \qquad \text{(Gl. 4)}$$

aus welcher hervorgeht, daß bei hohem S_1 die Geschwindigkeit sehr von S_2 abhängt. Beispiele für ein solches Verhalten wurden gefunden.

Außerdem wird bei hohen Sättigungen die Geschwindigkeit nicht 1/Km sondern Km proportional. Die Geschwindigkeit nimmt dann mit steigender Affinität nicht zu, sondern ab (sogenannte E-Kinetik) (103, 104, 106).
Formt man Gleichung 1 um:

$$V = D' \cdot \left(\frac{C_1 \cdot S_1}{Km} - \frac{C_2 \cdot S_2}{Km}\right) \qquad \text{(Gl. 5)}$$

so kann man aus dieser Gleichung die Bedingungen für einen Bergauftransport erkennen, bei dem unter Beibehaltung von $S_1 = S_2$ die Symmetrie in bezug auf C oder Km gestört wird, d. h., $C_1 \neq C_2$ oder $Km_1 \neq Km_2$.
C läßt sich z. B. durch Einführung einer zweiten Substanz stören, die vom gleichen System in umgekehrte Richtung transportiert wird, der sogenannte Gegentransport (40-44, 103, 104, 106).

Die zweite Möglichkeit, nämlich $Km_1 \neq Km_2$ ergibt sich, wenn auf einer Membranseite chemische Reaktionen mit dem Träger C seine Affinität zum Substrat S verändern. Hier müßten allerdings Stoffwechselenergien der Zelle hinzugezogen werden, was aber nicht im Mißklang zu den Befunden zum aktiven Transport steht, sondern diese eher bestätigt.

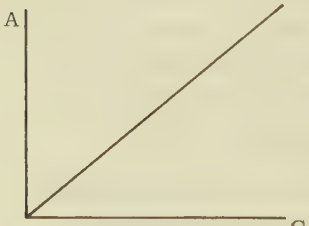
Es sind noch eine ganze Anzahl weiterer Modellvorstellungen entwickelt worden, von denen einige ein chemisch und energetisch befriedigendes Gesamtbild ergeben, so z. B. die Redoxtheorie der Wasserstoffionensekretion im Magen. Das Membran-Carrier-Modell, nicht das Cytoplasma-Carrier-Modell (103), ist jedoch das zur Zeit beste Modell. Mitchell hat

die Vorstellung entwickelt, daß sich das Substrat entlang an einem Enzym durch die Membran bewege, die sog. "Translokase"-Vorstellung (43, 44). Dies wäre u. U. eine Sonderform des Membrancarriers.

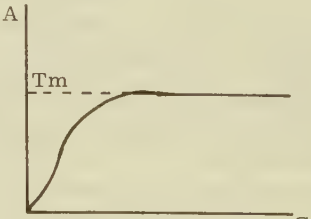
Mit der oben angegebenen Modellvorstellung vom Trägermechanismus beim aktiven Transport, vor allem wenn man an irgendeiner Stelle die Mitwirkung von Enzymen in Betracht zieht, die beim Bergauftransport auf Grund der hierfür notwendigen Energie nicht auszuschließen ist, lassen sich die eingangs zur Beschreibung des aktiven Transportes aufgeführten experimentellen Befunde leicht erklären:

Ad 1: Der Bergauftransport, wie er z. B. durch einen Gegentransport (40-44) oder durch Energiezufuhr bewerkstelligt werden kann, und wie er schon für sehr viele Substanzen nachgewiesen worden ist (14, 20, 41, 43, 51, 78, 91, 103 u. a. m.), ist ohne bindendes Glied zwischen Energiezufuhr und zu transportierendem Substrat nicht denkbar. Der Gegentransport wird übrigens von vielen Autoren (z. B. 106) als schlüssiger Beweis für das Vorhandensein eines Carriers angesehen.

Ad 2 und 3: Bei der Diffusion ist die Diffusionsrate nach dem Fick'schen Gesetz proportional dem Konzentrationsgradienten. Bei Konzentrationen zwischen endlich und Null wäre demnach dA/dC = constant, wenn A die Diffusionsrate und C die Konzentration sind. Beim aktiven Transport wird dA/dC mit steigendem C oft immer kleiner, um in einigen Fällen sogar Null zu erreichen (Tm in der Nierenphysiologie).



Diffusion



akt. Transport

Das Transportmaximum erklärt sich aus der begrenzten Anzahl der Träger und den geschwindigkeitsbestimmenden Schritten (Michaelis-Menten-

Theorie). Meist wird der Nachweis eines Trägermechanismus durch die Auftragung der Geschwindigkeit nach Lineweaver und Burk (67) geführt, wobei aber die Unterschiede in der Kinetik berücksichtigt werden müssen (nur zulässig, wenn S_2 klein). Ein Abweichen von diesem Verhalten, z. B. bei E-Kinetik, schließt einen Transportmechanismus nicht aus. Bei der experimentellen Prüfung kommt erschwerend hinzu, daß oft aktiver Transport und Diffusion nebeneinander bestehen können, so daß es zu keinem echten Tm kommt.

Ad 4: Die kompetetive Hemmung wie die kompetetive Beschleunigung (15, 105, 106) weisen auf Konkurrenz an einem bestimmten Punkt des Systems hin, welcher nicht unbedingt mit dem Träger identisch sein muß. Es kann sich dabei auch um eines der mitwirkenden Enzyme handeln. Auf jeden Fall spielt hier die Affinität zu irgendeinem Stoff eine erhebliche Rolle, wie wir schon bei der Kinetik gezeigt haben. Sie ist damit eine starke Stütze für die Hypothese eines Trägermechanismus wie sie andererseits ohne ein solches Glied im Resorptionsmechanismus kaum erklärlich ist.

Ad 5: Das Vorhandensein eines hohen Temperaturkoeffizienten (1, 13, 40), wie er nur bei biologischen, d. h. enzymatischen, Reaktionen und nicht bei rein chemisch-physikalischen vorkommt, ist ein Zeichen für die Notwendigkeit enzymatischer Reaktionen für den Transport, einerseits zur Energiebereitung andererseits zur Energieübertragung, ohne die wenigstens der Bergauftransport nicht denkbar ist. Bei der Diffusion wäre ein solcher Koeffizient völlig unerklärlich, da es sich hierbei um einen physikalischen Prozess handelt.

Ad 6: Die Differenz in der Transportrate für nahe verwandte Moleküle oder Stereoisomere ist ein wichtiger Punkt, der für einen Trägermechanismus spricht (14, 15, 78, 79, 104) und sogar dafür, daß die Carrier einen gewissen Enzymcharakter besitzen, da eine derartige Strukturspezifität bisher nur bei Enzymen bekannt ist. Der Unterschied im Penetrationsvermögen optischer Antipoden (104) ist nur durch spezifische Trägermoleküle und nicht durch Poren o. ä. zu erklären.

Ad 7: Die Abhängigkeit des aktiven Transportes von der Energieversorgung erscheint logisch, sofern es sich dabei um einen energieverbrauchenden Bergauftransport handelt. Bei Darmversuchen sind die bevorzugten Methoden die "everted-sac"-Methode (108) oder die Perfusion einer einzelnen Darmschlinge (24). Hierbei wird die Energieversorgung meist durch Stickstoffbeatmung oder durch Hemmung der oxydativen Phosphorylierung durch 2,4-Dinitrophenol (69) unterbrochen. Dabei verringern sich auch die Bewegungsvorgänge von Stoffen, bei denen ein Bergauftransport nicht nachgewiesen worden ist. Im übrigen scheint auch die Selektivität an die Lebensfunktionen der Zelle gebunden zu sein (1).

Ad 8: Inwieweit die Hemmung des Transportes durch Zugabe von Enzymgiften wie Phlorizin oder Cyanid primärer oder sekundärer Natur ist, kann bisher noch nicht entschieden werden. Sie weist aber ebenso wie die anderen Befunde auf eine Enzymbeteiligung beim Transport hin, auch wenn es kein eindeutiger Bergauftransport ist. Im übrigen gibt es eine große Anzahl von Stoffen, die hemmend auf den Transport von Substanzen wirken, so z. B. die Herzglykoside (106) auf die Kalium-Natrium-Pumpe bzw. auf die vieldiskutierte Membran-ATPase (44, 104). Auch Hormone, wie vom Insulin bekannt, beeinflussen Transportvorgänge.

Wir haben gesehen, daß die Befunde, die man zum aktiven Transport zurechnet, bei der Resorption und Sekretion von sehr vielen biologischen und nichtbiologischen Substanzen erhoben werden können und daß sich diese Befunde mit der Hypothese eines Membran-Träger-Mechanismus und der ihr zugehörigen Kinetik erklären lassen. Wenn auch diese Hypothese einen hohen Wahrscheinlichkeitsgrad zu haben scheint, so wissen wir über die Natur und das morphologische Substrat des aktiven Transportes dennoch bisher nichts Genaues.

II. Hinweise auf einen aktiven Transport von Herzglykosiden

Wenn man die bekannten Herzglykoside nach der Resorptionsquote nach oraler Verabreichung einteilt, so erhält man etwa drei Gruppen (2, 21, 23, 26, 28, 30, 31, 33, 36-38, 45, 57, 58, 68, 81, 86, 88, 93, 96 u. a. m.):

a) gut resorbierbar: Digitoxin

b) mäßig gut " : Digoxin, Lanatosid C

c) schlecht " : Gitoxin, Convallatoxin, k-Strophanthin.

Diese Einteilung stimmt in etwa mit der Lipoidlöslichkeit überein, die im allgemeinen für die enterale Resorption eines Pharmakons bestimmend ist (2, 4, 37, 89). Es finden sich jedoch Ausnahmen von dieser Regel: so ist Gitoxin weniger polar als Digoxin und wird doch schlechter resorbiert (38, 93, 99) und beim Meerschweinchen stimmt die Reihenfolge nicht mit der Polarität überein (27, 28). Zwar wird durch Acetylierung die Polarität vermindert und damit die Resorption gesteigert, so z. B. beim Digoxin und beim Gitoxin (3, 5, 8, 35, 57, 71, 72, 96, 101), wobei bei der Pentacetylierung des Gitoxins die Polarität geringer und die Resorptionsgeschwindigkeit größer wird als beim Digitoxin (71, 72). Grauwiler (33) und Bernoulli (5) fanden, daß a-Acetyldigoxin besser resorbiert wird als ß-Acetyldigoxin. Wendt et al. (101) und Storz (96) stellten dagegen für ß-Acetyldigoxin höhere Resorptionsquoten als für a-Acetyldigoxin fest. Dies könnte - ohne den methodischen Fehler zu berücksichtigen - auf eine gewisse Stereospezifität hinweisen, wie sie beim aktiven Transport vorkommt.

Jedoch ist die Streuung der Ergebnisse allgemein bei den herzwirksamen Glykosiden ungewöhnlich hoch (10, 26, 28, 30, 38, 39, 66, 81, 86), was sich auch in den empfohlenen Dosen widerspiegelt (66, 86), so daß man heute noch sagen kann, daß die Resorptionsquote der meisten Herzglykoside noch nicht sicher feststeht (22), zumal Speziesunterschiede bestehen (27, 28, 38).

Dazu kommen die aus der Klinik bekannten individuellen Schwankungen und Abweichungen während der Therapie ein und desselben Patienten (86).

Würden die Herzsteroide nur durch Diffusion resorbiert, so wären diese Schwankungen unerklärlich, selbst wenn man die verschiedenen Darmfüllungen in Betracht zieht.

Eine Beziehung zwischen Stauung bei Rechtsherzinsuffizienz und den Schwankungen scheint auch nicht gegeben zu sein, obwohl die Durchblutung sicher eine Rolle spielt (76).

Interessant ist dabei, daß diese Abweichungen hauptsächlich die polaren Glykoside und nicht so sehr die unpolaren betrifft, bei denen die Diffusion sicher eine bedeutende Rolle spielt. Bei einem aktiven Transport der Glykoside, hauptsächlich der polaren, würden jedoch noch eine ganze Reihe anderer Faktoren mit eine Rolle spielen, so daß die Schwankungen für diesen Fall plausibler erscheinen.

Bei der Diffusion ist das Konzentrationsgefälle die treibende Kraft. Wird also durch starke Serumbindung für einen schnellen Abtransport gesorgt, steigen Resorptionsgeschwindigkeit und resorbierte Menge. Zwar wird Digitoxin stark gebunden, Gitoxin jedoch stärker als Digoxin und dieses etwa ebenso stark wie Lanatosid C. Es besteht also offensichtlich keine genaue Übereinstimmung mit den Resorptionsraten (53-55, 86).

Ein weiterer Faktor, der für eine Beteiligung eines aktiven Transportes an der Resorption der Digitalisglykoside spricht, ist jener, daß die Glykoside aus Blätterpulver und Mischungen schlechter resorbiert werden als Reinsubstanzen (39). Dies erinnert an die Hemmungsphänomene, wie sie beim aktiven Transport vorkommen. Allerdings ist von Merck (73) behauptet worden, daß sich mit Mischungen bessere Resorptionsraten erzielen ließen. Dies kann jedoch nicht als Argument für eine vorhandene Diffusion gelten, da in Mischungen naturgemäß der Konzentrationsgradient - und damit die treibende Kraft - geringer ist. Auch bei der Resorption von Reinglykosiden findet sich nicht nur ein additiver Effekt, wie er bei reiner Diffusion vorhanden sein müßte (7).

Es gibt eine große Anzahl von Befunden, die für eine Beeinträchtigung von aktiven Transportvorgängen durch Digitalis sprechen, so z. B. beim

Zuckertransport und bei der Kalium-Natrium-Pumpe, aber auch andere Transportvorgänge (9, 16, 17, 25, 59, 83, 92), und zwar in Konzentrationen, die noch keinen Einfluß auf die oxydative Phosphorylierung (32) haben. Inwieweit dies Folgen einer Hemmung der Membran-ATPase (34, 80) oder der Kalium-Natrium-Pumpe sind, ist bisher noch offen. Es können jedenfalls z. T. auch Verdrängungsphänomene sein, wobei es bezeichnend ist, daß die polaren Glykoside offenbar am wirksamsten sind.

Zudem hat man bei der Untersuchung des enterohepatischen Kreislaufes (107) der Herzglykoside (12, 30, 47, 56, 77) gefunden, daß dieser gerade für die polaren Glykoside besonders stark ist und in der Leber anscheinend ein Tm für diese Substanzen existiert (28, 58, 65).

Zwar wird Digitoxin stärker metabolisiert als Digoxin (82), jedoch spielt dies für die Resorption des Digitoxins anscheinend nur eine geringe Rolle. Es existiert also wahrscheinlich in der Leber ein Transportsystem für polare Glykoside.

Untersuchungen an Ehrlich-Ascites-Tumorzellen sprechen ferner dafür, daß ein Transportsystem für Glykoside existiert (48, 49, 95).

Inzwischen gibt es auch schon Befunde, die die Beteiligung eines aktiven Transportes von polaren Herzglykosiden bei der Resorption aus dem Darm als beinahe sicher erscheinen lassen. Lauterbach fand nämlich, daß mit steigender Dosis die Resorptionsquote von Digitoxin größer, die von Convallatoxin jedoch geringer wurde; die lineare Abhängigkeit bei Convallatoxin also wie beim aktiven Transport nicht bestand. Außerdem fand er Hemmungserscheinungen bei der Resorption von Glykosiden nach Zugabe von Hydrocortison, was bei der Ähnlichkeit der Moleküle den Verdacht auf eine kompetetive Hemmung nahelegt. Ein weiterer Hinweis ist, daß - wie auch beim Glukosetransport - die resorbierte Menge Convallatoxin der resorbierten Menge Natrium streng linear korreliert ist (57, 58, 60-64).

Es gibt also eine ganze Reihe von experimentellen Befunden, die auf eine Beteiligung eines aktiven Transportes bei der Resorption von Herzglykosiden aus dem Darm hinweisen, oder vorsichtiger ausgedrückt, auf einen

Trägermechanismus hindeuten. Wie aus der Kinetik dieses hypothetischen Mechanismus außerdem hervorgeht, braucht eine Diffusionskinetik, wie sie bisher beim Digitoxin gefunden wurde, einen Trägermechanismus auch nicht auszuschließen.

III. Materialien und Methoden

1. Herzglykoside

Digitoxin (Reinsubstanz, E. Merck AG), Digitoxin-H^3 (spezifische Aktivität 4,5 mC/mMol; NEN)[1], Digoxin (Reinsubstanz, Lanicor, Boehringer), Digoxin-H^3 (spez. Akt. 0,5-2C/mMol, NEN), g-Strophanthin = Ouabain (Reinsubstanz, Merck), Ouabain-H^3 (spez. Akt. 3,7C/mMol, NEN), HH-28 (Reinsubstanz, Dr. K. Thomae), HH-28-H^3 (spez. Akt. 73,07mC/mMol, Dr. K. Thomae)[2], HSC-8 (Reinsubstanz, Dr. K. Thomae), HSC-8-H^3 (spez. Akt. 89,5mC/mMol, Dr. K. Thomae)[3].

2. Aminosäuren:

Glycin, Glycin-C^{14} (spez. Akt. 18,8mC/mMol, NEN), Tyrosin und Tyrosin-C^{14} (spez. Akt. 368,0mC/mMol, NEN) jeweils als Reinsubstanz.

3. Chemikalien:

Die Salze der ersten Versuchsmethode wurden als Reinsubstanzen p.a. abgewogen.

4. Tiermaterial:

Männliche Sprague Dawley Ratten von ca. 150 g Gewicht. Sie erhielten bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn Standardkost Altromin und Wasser ad libitum.

---

1) Als radioaktives Digitoxin wurde das von der Firma NEN Chem. GmbH durch katalytischen Austausch mit Tritium markierte Digitoxin angewandt (Reinheitsgrad 97 %). Das in Methanol-Benzol gelöste H^3-Digitoxin wurde im Vakuum-Exsikkator getrocknet und danach in wässrigem Alkohol, welcher kleine Mengen Prophyiglykol und Citronensäure enthielt, gelöst.

2) HH-28 ist ein Desglukohellebrolacetonidmonoacetat. Die Markierung dieser Substanz erfolgte in den Laboratorien der Firma Dr. K. Thomae, Biberach an der Riss, durch Herrn Dr. R. Hankwitz. Das Tritium lag am C^{19} des Steroidgerüstes.

3) Die Substanz HSC-8 ist ein Bufadienolid (genauer: a-Rhamnosiddihydroxy-Bufadienolid) mit einem Verteilungskoeffizienten von Butanol/Wasser : 99,6: 0,4 und wurde uns ebenfalls von der Firma Dr. K. Thomae zur Verfügung gestellt.

5. Versuchstechnik:

24 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere zum Hungern in Stoffwechselkäfige gesetzt. Die Käfige hatten Maschendrahtböden, um Koprophagie zu verhindern. Wasser war ad libitum erlaubt. Dann wurden die Tiere mit 0,6 - 1,0 ml 2,5%iger Evipan-Na-Lösung (Bayer) i.p. betäubt, das Abdomen in der Mittellinie eröffnet, der Dünndarm distal der Einmündung des Ductus Choledochus durch Ligatur verschlossen, unterhalb der Ligatur durchtrennt und ein Polyäthylenschlauch vom Außendurchmesser 2,5 mm und lichter Weite von 2,0 mm in das distale Ende eingeführt und durch eine zweite Ligatur befestigt. In gleicher Weise wurde am Ende des Dünndarmes eine zweite Kanüle eingeführt, das Abdomen wieder verschlossen und mit dem Beginn der Perfusion bis zum Erwachen des Tieres gewartet, das während des Versuches in einem Spezialkäfig gehalten wurde.

A. Erste Versuchsmethode

Die Perfusionsflüssigkeit hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 145mM/l, KCl 4,56mM/l, $CaCl_2$ 1,25 mM/l, Na_2HPO_4 1,33 mM/l und NaH_2PO_4 0,33 mM/l (152,47 mMol/l, 311,2 mval/l und 308,34 mosmol/l). pH 7,2, Alkoholgehalt nicht über 20 %.

Der Flüssigkeitsstrom wurde durch eine Pumpe (Unita IIb, Braun-Melsungen) mit einer Geschwindigkeit von 0,75ml/Min (s. Schanker) aufrechterhalten, die Perfusionslösung bei 37° C gehalten und bei den meisten Versuchen 50ml oder 100ml perfundiert. Die Perfusionszeit betrug etwa 1 Stunde bei 50ml und etwas über 2 Stunden bei 100ml Perfusionslösung. Zwischen Pumpe und Tier wurde eine 1 ml-Pipette durch ein T-Röhrchen senkrecht geschaltet, um Änderungen des intraabdominellen Druckes beobachten zu können. Die ausfließende Lösung wurde in bereitstehenden Kölbchen aufgefangen und die Gesamtmenge gemessen.

Nach Beendigung der Perfusion spülten wir den Darm mehrmals mit Luft durch, um alle Flüssigkeitsreste zurückzuerhalten.

Danach wurde das Tier getötet, der Darm herauspräpariert, in Längs-

richtung aufgeschnitten und dann in Perfusionslösung (ohne Digitalis) gewaschen, um auch das adsorbierte Digitalis mit zu erfassen.

Aus den zurückerhaltenen Mengen wurden Aliquots von 1 ml entnommen, mit 1 ml Aqua dest. verdünnt und 10 ml Scintillator (0,05 g POPOP, 4 g PPO, und 120 g Naphthalin auf 1l) hinzugegeben, die Proben im Tri-Carb-Scintilation Spectrometer (Packard, Modell 3003) gemessen und zur Berechnung des Quenching je 0,1 ml einer für diese Zwecke angesetzten Standardlösung hinzugegeben. Nach der Quenching-Korrektur wurde auf die Gesamtmenge umgerechnet und die Differenz zwischen hineingeschickter und zurückerhaltener Menge als aufgenommen angesehen. Die Wasserresorption, gemessen als Differenz der beiden Mengen, betrug im Mittel aller Versuche 12,16 %.

Eine Adsorption an die Polyäthylenschläuche wurde durch Kontrollversuche ausgeschlossen.

Mit dieser Methode erhaltene Ergebnisse:

a) Digoxin-Resorption im Dünndarm

Es wurden jeweils 100 ml perfundiert. Als Träger wurde Reinsubstanz zugesetzt.

Konzentration	Gesamtmenge	n	Resorpt. in % Dosis	Res. in y
0,01 y/ml	1 y	2	2,6 $\pm$ 0,2	0,026 $\pm$ 0,002
0,1 y/ml	10 y	3	3,5 $\pm$ 1,0	0,35 $\pm$ 0,10
5 y/ml	500 y	4	3,96 $\pm$ 3,12	19,8 $\pm$ 15,6
60 y/ml	6000 y	1	29,47	1105
100 y/ml	10000 y	1	22,86	1108,4

Bei den beiden letzten Versuchen starben die Tiere während der Versuche.

b) HH-28-Resorption im Duodenum

Es wurden je 50 ml perfundiert, nur bei dem Versuch mit 26y/ml wurden 100 ml perfundiert, da dieser Versuch sich auf den Dünndarm bezog. Als Träger wurde inaktive Reinsubstanz gewählt.

Konzentration	Gesamtmenge	n	Resorpt. in % Dosis	Res. in y
0,01 y/ml	0,5 y	3	0	0[1]
0,1 y/ml	5 y	3	7,48 ± 1,66	0,374 ± 0,083
1 y/ml	50 y	1[2]	9,58	4,79
5 y/ml	250 y	3	5,54 ± 2,36	13,86 ± 5,90
26 y/ml	2600 y	1	8,71	226,46

1: keine Resorption meßbar; 2: die restlichen Versuche zeigten keine Resorption

Wegen der uns überraschenden außerordentlich geringen Resorption der Herzglykoside prüften wir die Methode mit Aminosäuren, von denen bekannt ist, daß sie unter normalen Umständen gut resorbiert werden.

c) Glycin-2-C^{14}-Resorption im Duodenum

Es wurden wie oben je 50 ml perfundiert. Wir fanden dabei die für diese Aminosäure bemerkenswert niedrige Resorption von 5,76 ± 2,24 % (2,88 ± 1,12 y) bei der Konzentration von 1 y/ml (Gesamtmenge 50 y) und n = 3.

d) Tyrosin-C^{14}-Resorption im Dünndarm

Perfusionsmenge wie oben: je 100 ml (Gesamtmenge 10 y bei einer Konzentration von 0,1 y/ml). Die Resorption betrug 69,2 ± 21,9 % (6,92 ± 2,17 y); n = 4.

Um eine womöglich toxische Wirkung des Digoxins auf das Darmgewebe ausschließen zu können, untersuchten wir die Tyrosinresorption bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin (Konzentration je 0,1 y/ml, Gesamtmenge je 10 y). Die Resorption betrug unter diesen Bedingungen 71,1 ± 12,8 % (7,11 ± 1,28 y); n = 3.

Da eine toxische Wirkung des Digoxins auf den Darm nicht anzunehmen war, sahen wir die geringen Resorptionsquoten als methodisch bedingt an. Bei der Perfusion des Duodenums spielte sicher auch die kurze Darmlänge eine Rolle. Untersuchungen der Perfusionslösung nach Auffangen in 10 zeitlich aufeinanderfolgenden Fraktionen zeigten keine Besonderheiten. Die Resorption der betreffenden Substanzen war zu jedem Zeitpunkt gleich groß bzw. gleich gering.

Wir entschlossen uns daher die Schankersche Methode zu ändern, zumal es relativ oft zu Blutungen (Druckwirkung?) gekommen war. Zuerst führten wir einen Versuch durch, bei welchem wir das von Schanker angegebene Medium durch Aqua dest. ersetzten, da wir befürchteten, die hohen Na- und K-Konzentrationen könnten hemmend auf die Resorption wirken. Bei einer Digoxinkonzentration von 60 y/ml, 50 ml Gesamtmenge und einer Perfusionsgeschwindigkeit von 0,75 ml/min erhielten wir eine Aufnahme von 25,2 % (756 y). Die Alkoholkonzentration der Lösung betrug dabei etwa 10 %.

Dann verringerten wir die von Schanker angegebene Perfusionsgeschwindigkeit von 1,5 ml/Min nochmals auf 0,2 ml/Min und erhielten unter gleichen Bedingungen wie oben eine Resorption von 38,4 % (1152 y).

Wir änderten also an der Methode das Medium, die Perfusionsgeschwindigkeit und die Operationstechnik.

B. Zweite, veränderte und endgültige Versuchsmethode

Tiermaterial und Hungertechnik wie bei der ersten Methode. Narkose mit 0,06 - 0,1 ml 10%iger Evipanlösung i.p.. Eröffnung des Abdomens in der Mittellinie und Incision eines kleinen Loches in das obere und weniger durchblutete Drittel des Magens, etwa an der großen Kurvatur. Einführen eines Polyäthylenschlauches (Dicke 1,9 mm, lichte Weite 1,6 mm) bis etwa 2 cm in das Duodenum, Befestigung durch Ligatur und gleichzeitige Unterbindung des Ductus Choledochus. Dann suchten wir nach bestimmten anatomischen Merkmalen eine Stelle am Dünndarm (Orientierung an den Mesentericaästen), die etwa 30 cm vom Kanülenende entfernt war, führten, ebenfalls durch ein kleines Loch, die zweite Kanüle ein und befestigten sie durch Ligatur.

Nach dem Schließen des Abdomens und Einbringen der Ratte in einen Spezialkäfig wurde mit der Perfusion bis zum Erwachen des Tieres aus der Narkose gewartet.

Wir perfundierten dann, indem wir innerhalb von 25 Min. das Medium

tropfenweise aus einer senkrecht ca. 7 - 8 cm über dem Tier angebrachten 5 ml-Pipette durch den Einführungsschlauch laufen ließen und die Lösung in einem Kölbchen wieder auffingen.

Nach insgesamt 30 Min. wurde dann mit Luft nachgespült und nach dem Töten des Tieres die genaue Darmlänge festgestellt.

Das Medium bestand aus Aqua dest., der zu prüfenden Substanz und etwas Alkohol, jedoch nicht mehr als 12,8 %.

Es wurden in jedem Fall 5 ml perfundiert. Messungen und Auswertung geschahen wie oben angegeben.

IV. Ergebnisse

1) Digitoxin

Wir prüften zuerst die Resorption von Digitoxin mit steigender Dosis. Als Träger wurde Reinsubstanz, gelöst in Alkohol und Aqua dest., verwandt.

Tabelle 1:

Konzentration	Gesamtmenge	n	Res. in % Dosis	Res. in y/100g/1cm	Res. in %/100g/1cm
1,5 y/ml	7,5 y	4	85,94 ± 4,67	0,173 ± 0,024	2,30 ± 0,35
7,5 y/ml	37,5 y	4	85,85 ± 6,08	0,759 ± 0,150	2,01 ± 0,44
15 y/ml	75 y	4	89,60 ± 4,36	1,61 ± 0,334	2,14 ± 0,46
30 y/ml	150 y	4	96,46 ± 2,02	2,96 ± 0,17	1,97 ± 0,06
45 y/ml	225 y	4	78,88 ± 15,78	4,41 ± 00,705	1,95 ± 0,36
60 y/ml	300 y	4	94,27 ± 3,03	6,21 ± 0,913	2,06 ± 0,34
120 y/ml	600 y	3	88,77 ± 4,12	10,85 ± 1,42	1,80 ± 0,26

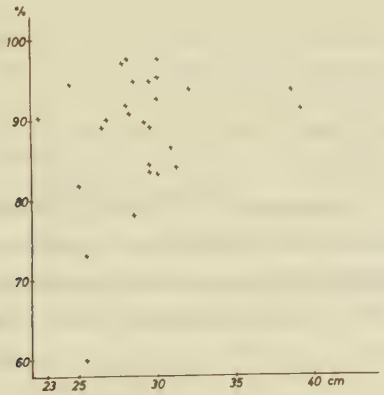


Abbildung 1: Beziehung zwischen Digitoxin-Resorption und der Länge des perfundierten Darmstückes. Resorption in % der gegegebenen Dosis, Darmlänge in cm vom Pylorus aus gemessen.

Abb. 1 zeigt die Abhängigkeit der Resorption von der Länge des perfundierten Darmstückes. Wie man sieht, stehen die Resorptionsschwankungen im dargestellten Bereich mit der Darmlänge nicht in signifikanter Beziehung (s. auch 88).

Die weiteren Versuche wurden ebenfalls an 30 cm langen Darmabschnitten durchgeführt und ergaben ein ähnliches Bild.

Mit steigender Digitoxindosis steigt die Resorption - bezogen auf 100 g Körpergewicht und 1 cm Darmlänge - linear an (Abb. 2).

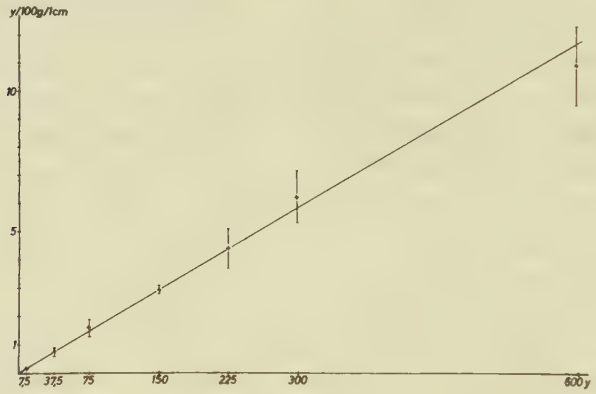


Abb. 2: Abhängigkeit der Digitoxin-Resorption von der zugeführten Dosis. Resorption in y/100 g KG/1 cm, Gesamtmenge in y. Perfusionszeit: 30 Min. Darmlänge: 29,0 $\pm$ 4,0 cm.

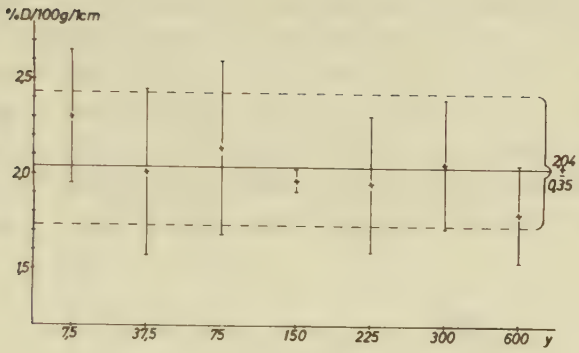


Abb. 3: Abhängigkeit der Digitoxin-Resorption in % der Dosis/100 g KG/1 cm Darmlänge von der zugeführten Dosis in y. Daten wie in Abb. 2

Bei einer etwa vorhandenen Sättigung eines Transportvorganges müßte ein Plateau auftreten, was in dem hier dargestellten Bereich nicht der Fall ist.

Bei einem Tiergewicht von 152, 1 $\pm$ 23, 1 g entspricht die höchste Digitoxin-Dosis 3, 94 mg/kg Körpergewicht.

Abb. 3 verdeutlicht, besser als die Angabe der Resorption nur in % der Dosis, daß in dem gesamten Dosisbereich die Resorption stets um einen Mittelwert von 2, 04 $\pm$ 0, 35 % der Dosis schwankt. Es wird also bei jeder Konzentration der gleiche Prozentsatz der gegebenen Dosis pro 100 g Tiergewicht und 1 cm Darmlänge resorbiert.

2) g-Strophanthin (Ouabain)

Als nächstes prüften wir die Resorption eines wesentlich polareren Glykosids. Die Versuchstechnik war die gleiche wie beim Digitoxin.

Tabelle 2:

Konzentration	Gesamtmenge	n	Res. in % der Dosis	Res. in y/ 100 g/1 cm	Res. in %/ 100 g/1 cm
1,5 y/ml	7,5 y	4	80,49 ± 4,65	0,090 ± 0,0073	1,19 ± 0,173
7,5 y/ml	37,5 y	4	75,32 ± 8,01	0,321 ± 0,034	0,85 ± 0,104
15 y/ml	75 y	4	82,42 ± 9,41	0,735 ± 0,079	0,97 ± 0,166
45 y/ml	225 y	4	76,20 ± 15,98	2,137 ± 0,374	0,94 ± 0,182
60 y/ml	300 y	4	78,18 ± 8,09	2,805 ± 0,563	0,92 ± 0,173
120 y/ml	600 y	4	81,40 ± 1,89	5,691 ± 0,244	0,94 ± 0,117

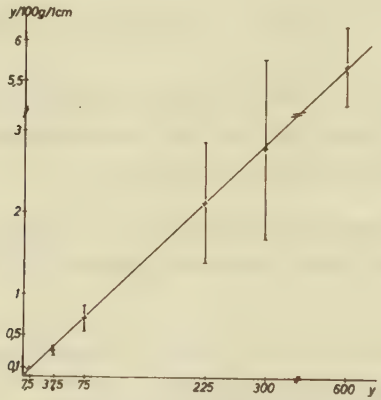


Abb. 4: Abhängigkeit der Ouabain-Resorption von der zugeführten Dosis. n = 24, Darmlänge 29,3 ± 3,6 cm

Es besteht, ebenso wie beim Digitoxin, eine lineare Abhängigkeit der Resorption von der perfundierten Dosis, wie Abb. 4 und 5 zeigen. Die höchste Strophanthindosis entspricht 2,15 mg/kg Körpergewicht. Die Länge der perfundierten Darmstücke betrug 29,3 ± 3,6 cm vom Pylorus aus gemessen; das mittlere Tiergewicht betrug 278,8 ± 20,7 g.

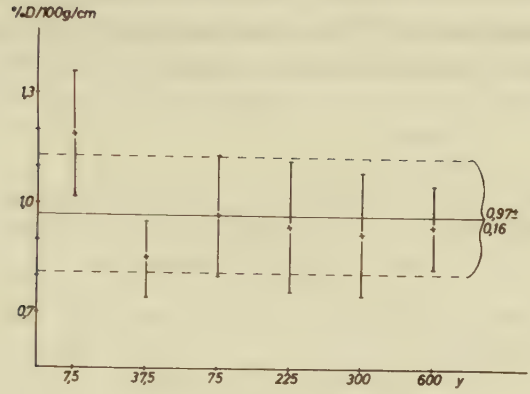


Abb. 5: Abhängigkeit der Strophanthin-Resorption in % der Dosis/100 g KG/1 cm Darmlänge von der zugeführten Dosis in y.

3) HSC-8

Als drittes prüften wir die Resorption des Bufadienolids HSC-8. Leider stand uns nicht genug Substanz zur Verfügung, so daß wir pro Konzentration nur einen Versuch machen konnten. Dennoch erscheint uns das Ergebnis bemerkenswert.

Tabelle 3:

Konzentration	Gesamtmenge	n	Res. in % der Dosis	Res. in y/100 g/1 cm	Res. in %/100 g/1 cm
1,5 y/ml	7,5 y	1	96,72	0,110	1,47
7,5 y/ml	37,5 y	1	83,86	0,508	1,35
15 y/ml	75 y	1	91,13	1,160	1,54
30 y/ml	150 y	1	88,04	2,419	1,61
45 y/ml	225 y	1	90,91	3,640	1,61
60 y/ml	300 y	1	89,25	4,119	1,37
120 y/ml	600 y	1	44,76	3,790	0,63

Wie Abb. 6 zeigt, steigt die HSC-8-Resorption in dem Bereich zwischen 7,5 y und etwa 225 y zugeführter HSC-8-Menge linear der Dosis an. Bei weiterer Steigerung bis auf 600 y insgesamt steigt die Resorption nur noch ganz gering an, so daß sich ein Plateau bildet.

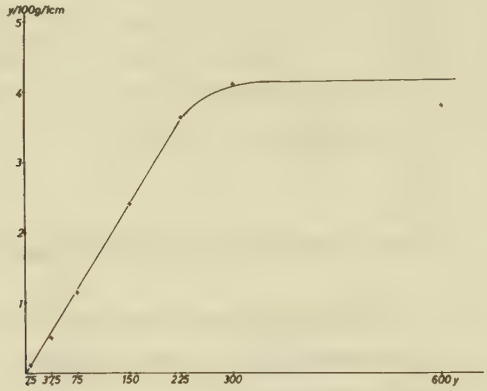


Abb. 6: Abhängigkeit der HSC-8-Resorption in y/100 g Tiergewicht/1 cm Darmlänge von der zugeführten Dosis in y. n = 7 Darmlänge 30,5 $\pm$ 2,7 cm

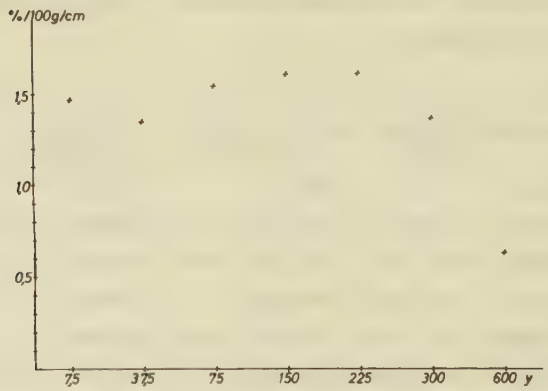


Abb. 7: Abhängigkeit der HSC-8-Resorption in % der Dosis/100 g KG/1cm Darmlänge von der zugeführten Dosis in y.

Abbildung 7 zeigt ebenfalls dieses Plateau und den hier deutlichen Abfall der Resorptionsrate in bezug zur gegebenen Dosis. Wie nicht anders zu erwarten, fällt der Prozentsatz der resorbierten Dosis, bei gleichbleibender resorbierter Menge, bei Dosissteigerung ab. Außerdem steigt er hier im Gegensatz zu den anderen Versuchen von 7,5 y bis 150 y Gesamtmenge an.

Die größte HSC-8 Menge, die gegeben wurde, entspricht einer Dosis von 2,89 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Gewicht der Versuchstiere von 207,4 $\pm$ 17,2 g. Die Länge der Darmstücke war 30,5 $\pm$ 2,7 cm.

Wie aus den obigen Angaben hervorgeht, ist die Dosis in mg/kg KG bei allen drei Versuchsgruppen verschieden. Setzt man die angewandten Dosen in mg/kg KG bei den Versuchen mit Ouabain und HSC 8 in Beziehung zu den bei Digitoxin benutzten Dosen, so erhält man die Werte, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind. Von HSC 8 sind nur die Werte umgerechnet, die auf dem geraden Teil der Kurve liegen.

Tabelle 4: Resorption in y/100 g KG/1 cm Darmlänge bei entsprechenden Dosen

Gesamtmenge	Digitoxin	Strophanthin	HSC-8
7,5 y	0,173 $\pm$ 0,024	0,164 $\pm$ 0,013	0,149
37,5 y	0,759 $\pm$ 0,150	0,587 $\pm$ 0,062	0,690
75 y	1,61 $\pm$ 0,334	1,345 $\pm$ 0,144	1,577
150 y	2,96 $\pm$ 0,170	---	3,289
225 y	4,41 $\pm$ 0,705	3,910 $\pm$ 0,684	3,885
300 y	6,21 $\pm$ 0,913	5,133 $\pm$ 1,030	4,119
600 y	10,85 $\pm$ 1,420	10,414 $\pm$ 0,446	3,790

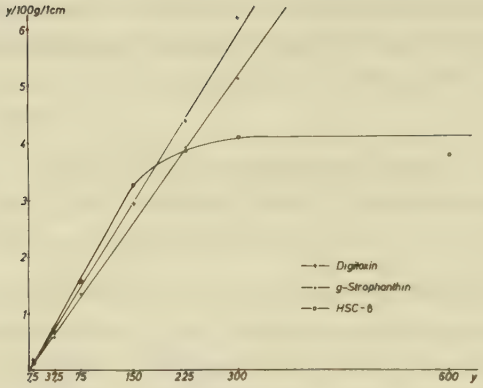


Abb. 8: Resorptionsabhängigkeit aller 3 Stoffe von der Dosis bei entsprechenden Dosen in mg/kg Körpergewicht

Abbildung 8 zeigt den Verlauf, der sich aus den Werten von Tabelle 4 ergebenden Kurven. Die lineare Beziehung zwischen Resorption und gegebener Dosis beim Digitoxin und Strophanthin sind deutlich. Entsprechend der geringeren Resorption des Strophanthins verläuft dessen Kurve flacher. Bemerkenswert ist der sehr steile Anstieg der Resorptionskurve von HSC-8. Die Resorption dieser Substanz wäre demnach bei niedrigen Dosen besser als die des Digitoxins.

V. Diskussion

Das Resorptionsverhalten von Digitoxin bietet keinen Anhalt für einen möglicherweise vorhandenen Sättigungsprozess. Obwohl andere Untersuchungen (48, 95) einen solchen vermuten lassen, ist in einigen neueren Arbeiten (27, 28, 37) festgestellt worden, daß ein aktiver Transport für Digitoxin wahrscheinlich nicht besteht. Die Resorption des Digitoxins scheint demnach wie die Resorption vieler anderer Pharmaka durch die Gesetze der Diffusion und durch den Grad seiner Polarität (4, 37, 98) bestimmt zu werden, was unseren Befunden entspricht.

Auch die Resorption des Ouabains ist in dem von uns untersuchten Bereich der Dosis linear korreliert. Jedoch sind die von uns gefundenen Resorptionsquoten wesentlich höher, als die bisher in der Literatur angegebenen (26, 28, 30, 45 u. a.), während die von uns gefundenen Quoten für Digitoxin mit denen anderer Untersucher übereinstimmen.

Diese hohen Resorptionsquoten für Ouabain ließen sich dadurch erklären, daß wir optimale Resorptionsbedingungen (Resorptionsfläche und -zeit) geschaffen hatten, wie sie in vivo nicht vorkommen. Berechnet man die Resorption jedoch in %Dosis/100gKG/cm Darmlänge, so ersieht man aus den Tabellen 1 und 2, daß dann die prozentuale Resorption des Ouabains nur noch etwa halb so groß wie die des Digitoxins ist. Dies würde wohl mit den Ergebnissen einiger Untersucher übereinstimmen, räumt aber die Zweifel an der Korrektheit einer solchen Umrechnung nicht aus. Der Vollständigkeit halber sind diese damit gewonnenen Ergebnisse angegeben worden, obwohl Zweifel daran bestehen, ob die dadurch beabsichtigte Korrektur zulässig ist. Eine andere Möglichkeit wäre die, daß das Ouabain nach der Resorption schnell und zu einem hohen Prozentsatz in die Galle sezerniert worden ist. Befunde, die für einen solchen Vorgang sprechen würden, sind von Lauterbach und Mitarbeitern erhoben worden (65). Auch die Eiweißbindung des g-Strophanthins ist wesentlich geringer als die des Digitoxins (53-55), so daß nicht anzunehmen ist, daß das diffundierte Strophanthin sofort gebunden wird und damit ein ständiges Diffusionsgefälle aufrecht erhalten wird. In diesem Zusammenhang sind auch die Ergeb-

nisse erwähnenswert, die auf einen aktiven Transport in niedrigen Dosen für Convallatoxin, Desacetyllanatosid C und Ouabain hinweisen (58, 62-64). Wie auf Seite 8 erwähnt, kann die Kinetik eines aktiven Transportvorganges durchaus derjenigen der Diffusion gleichen. Setzt man dies voraus, so wäre das Vorhandensein eines Trägermechanismus eine Erklärung sowohl für die gute Resorption des Strophanthins, als auch für die relativ große Streuungsbreite der Versuchsergebnisse.

Die Resorptionskurve von HSC-8 bei steigender Dosis entspricht in ihrem Beginn durchaus den vorher erhobenen Befunden bei der Resorption von Digitoxin und Ouabain. Berücksichtigt man jedoch den Resorptionswert bei einer Gesamtmenge von 600y Substanz, so ergibt sich die typische Resorptionskurve eines von der Sättigung abhängigen Vorganges mit einem Transportmaximum bei etwa 4, 1y HSC-8/100gKG/1cm Darmlänge. Zu berücksichtigen ist aber, daß hier leider nur eine Untersuchung durchgeführt werden konnte. Obwohl sich der Punkt außerhalb unserer technisch bedingten Streuungsbreite befindet, kann aber wegen des Fehlens der Reproduzierbarkeit der endgültige Beweis nicht erbracht werden.

Ein Indiz für das Vorhandensein eines Trägerprozesses bei der Resorption von HSC-8 sehen wir darin, daß die Resorption in % der Dosis/100g/1 cm nicht um einen Mittelwert schwankt, sondern zuerst ansteigt und dann wieder abfällt. (Der erste Wert der Kurve ist bei diesen Überlegungen nicht berücksichtigt worden, da er für alle drei Glykoside weit über dem jeweils folgenden Wert entsprechend der Gesamtmenge von 37, 5y liegt. Wir führen dieses Verhalten auf die Methodik zurück). Anstieg (und Abfall) können durch einen Trägerprozess erklärt werden. Wie wir oben schon erwähnt haben, sinkt selbstverständlich der Prozentsatz der resorbierten Dosis bei Dosissteigerung ab, wenn nur noch eine konstante Menge transportiert wird. Andererseits steigt nach der Michaelis-Menten-Theorie die Umsatzgeschwindigkeit mit steigender Konzentration parabelförmig an. Es wäre also durchaus möglich, daß mit steigenden Dosen der Prozentsatz der resorbierten Dosis bis zum erreichen des Transportmaximums ebenfalls ansteigt, wie es hier der Fall ist.

In diesem Zusammenhang sei auf unsere Untersuchungen über die Digoxin-Resorption (88) verwiesen, wo wir ebenfalls bei einem relativ unpolaren Glykosid im Verlauf der Resorptionskurve ein Plateau erhielten. Frühere Untersuchungen hatten schon den Verdacht auf das Vorhandensein eines Transportsystemes für Digoxin ergeben (49, 100). Jedoch sei hier auch auf die Ergebnisse von Caldwell hingewiesen, der zu einem gegenteiligen Schluß gekommen ist (11).

Die Resorptionskurve von HSC-8 zeigt in ihrem Beginn vor dem Plateau einen linearen Teil, obwohl vielleicht ein sättigungsabhängiger Trägerprozess bei der Resorption eine Rolle spielt. Dies unterstützt die obigen Bemerkungen über die Resorption von Ouabain, dessen Resorptionskurve allerdings über den ganzen Bereich linear verläuft.

Zusammenfassend bestätigen unsere Untersuchungen den Verdacht, daß die Resorption der Herzglykoside nicht nur auf Diffusion beruht (56-65, 98). Neben dem Gitoxin, welches lipophiler als das Digoxin ist, aber schlechter resorbiert wird als jenes, fanden wir bei unseren Versuchen, daß das sehr polare g-Strophanthin gut resorbiert wird, ebenso wie das Digoxin unter gleichen Bedingungen (88). Betont sei allerdings in diesem Zusammenhang, daß unsere Ergebnisse sich auf die sogenannte absolute Resorption und nicht auf die effektive - also nach Überschreitung der Leberschranke - beziehen. Die Lipoidlöslichkeit scheint also nicht der entscheidende Faktor für die Resorption der Digitalisglykoside zu sein. Daneben fanden wir in dem Bufadienolid HSC-8 eine Substanz, für welche vielleicht ein Transportmaximum im Darm besteht. Unsere Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, daß neben der Diffusion ein Trägermechanismus - vielleicht sogar aktiver Transport - bei der Resorption zumindest einiger Herzglykoside eine Rolle spielt.

VI. Zusammenfassung

Es wird die Resorption von Digitoxin-H^3, Ouabain-H^3 und HSC-8-H^3 (Bufadienolid) aus dem Rattendünndarm nach Perfusion in situ untersucht. Während die Resorptionskurven von Digitoxin und Ouabain eine streng lineare Abhängigkeit von der Dosis zeigen, fanden wir beim HSC-8 zunächst einen steilen Anstieg der Kurve, die dann bei höheren Dosen in ein Plateau übergeht. Im Bereich dieses Plateaus wird unabhängig von der Dosis eine konstante Menge Glykosid resorbiert.

Diese Ergebnisse werden im Sinne einer Beteiligung von Trägermechanismen bei der Resorption zumindest einiger Herzglykoside gedeutet.

VII. Literaturverzeichnis

1) AUCHINACHIE D. W., MACLEOD J. J. R. und H. E. MAGEE: Studies on diffusion through surviving isolated intestine
J. Phys. 69, 185-209 (1930)

2) BENTHE H. F. und K. CHENPANICK: Vergleichende Prüfung der enteralen Resorbierbarkeit verschiedener Lanata-Glykoside
Arch. exp. Path. Pharm. 250, 233-234 (1965)

3) BENTHE H. F. und K. CHENPANICK: Vergleich der enteralen Wirksamkeit von Digoxin, Acetyldigoxin und Digitoxin
Arzneim. Forsch. 15, 486-489 (1965)

4) BENTHE H. F.: Zusammenhang zwischen Lipoidlöslichkeit und Resorption verschiedener Digitalisglykoside
aus K. Greef "Probleme der klinischen Prüfung herzwirksamer Glykoside"
Steinkopf-Verlag (Darmstadt) 1968, S. 29-35

5) BERNOULLI M. und C., DANCZKAY I. und A. UEHLINGER: a-Acetyldigoxin: klinische Prüfung unter besonderer Berücksichtigung der Geriatrie
Schweiz. med. Wschr. 3, 83-88 (1967)

6) BORANY E. und E. SPERBER: Absorption of glucose against a concentration gradient by the small intestine of the rabbit
Skand. Arch. Phys. 81, 290-299 (1939)

7) BREIDENBACH D., DAUB I. M., HAMACHER J. und G. KALVERSIE: Toxische Kombinationseffekte bei herzwirksamen Reinglykosiden
Arch. exp. Path. Pharm. 263, 262-263 (1969)

8) BUCHTELA K., DREXLER K. und H. HACKL: Resorption, Abbau und Ausscheidung von Acetyldigoxin im Tierversuch
Arzneim. Forsch. 18, 295-303 (1968)

9) BURGEN A. S. V.: The effects of drugs on membran transport
Proc. Royal Soc. Med. 4, 329-334 (1967)

10) BUTZENGEIGER K. H., GRAEBER U., LANGE J. und R. SCHUMACHER: Therapeutische Prüfung von Proscillaridin A
Dtsch. med. Wschr. 48, 2212-2217 (1967)

11) CALDWELL J. H., MARTIN J. F., DUTTA S. und N. J. GREENBERGER: Intestinal absorption of digoxin-H^3 in the rat
Am. J. Phys. 217, 1747-1751 (1969)

12) CLOETTA M. : Die Darstellung und chemische Zusammensetzung der aktiven Substanzen aus den Digitalisblättern, ihre pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften
Arch. exp. Path. Pharm. 112, 261-342 (1926)

13) CHRISTENSEN H. N. und T. R. RIGGS: Concentrative uptake of amino acids by the Ehrlich mouse ascites carcinoma cell
J. biol. Chem. 194, 57-68 (1952)

14) CHRISTENSEN H. N., RIGGS T. R., FISCHER H. und I. R. PALATINE: Amino acid concentration by a free cell neoplasma: relation between amino acids
J. biol. Chem. 198, 1-5 (1952)

15) CHRISTENSEN H. N. : Reaktive sites and biological transport
Adv. Protein Chem. 15, 239-314 (1960)

16) CSAKY T. Z., HARTZOG H. G. und G. W. FERNALD: Effekt of digitalis on aktive intestinal sugar transport
Am. J. Phys. 200, 459-460 (1961)

17) CSAKY T. Z. : The effect of digitalis upon the biological transfer mechanism in the small intestine
1st Int. Pharm. Meet. Vol. 3, 225-232 (1963)

18) DANIELLI J. F. : Morphological and molecular aspects of active transport
8th Symp. o. the Soc. exp. Biol. 502-516 (1954)

19) DAVIES R. E. : Relations between active transport and metabolism in some isolated tissues and mitochondria
8th Symp. Soc. exp. Biol. 453-475 (1954)

20) DAVSON H. : Vertebrate physiology from the point of view of active transport
8th Symp. Soc. exp. Biol. 16-26 (1954)

21) DE N. N., VOHRA M. M. und J. D. KOHLI: A comparative pharma cological study of new cardiac glycosides of Thevetia Neriifolia juss
1st Int. Pharm. Meet. Vol. 3, 277-287 (1963)

22) DE GRAFF A. : Clinical comparation of the cardiac glycosides
N. Y. State J. Med. 46, 1803-1809 (1946)

23) DOHERTY J. E., PERKINS W. H. und G. K. MITCHELL: Tritiated digoxin studies in human subjects
Arch. int. Med. 108, 531-539 (1961)

24) FISCHER R. B. und D. S. PARSON: A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption
J. Phys. 110, 36-46 (1949)

25) FORTH W. und W. RUMMEL: Wirkung von Herzglykosiden auf Ca-, Na-, H_2O- und Glukosetransport am isolierten Dünndarm
Helv. Phys. Acta 25, 8-23 (1967)

26) FORTH W. und W. RUMMEL: Vergleichende Untersuchung der intestinalen Resorption von H^3-markierten Herzglykosiden in vitro und in vivo
Arch. exp. Path. Pharm. 260, 112-114 (1968)

27) FORTH W., FURUKAWA E. und W. RUMMEL: Intestinale Resorption von Herzglykosiden in vitro und in vivo
Arch. exp. Path. Pharm. 262, 53-72 (1969)

28) FORTH W., FURUKAWA E. und W. RUMMEL: Vergleichende Untersuchung von Resorption und Ausscheidung tritiummarkierter Herzglykoside
Arch. exp. Path. Pharm. 263, 206-208 (1969)

29) FRAZER A. C.: Transport of lipid through cell membranes
8th Symp. Soc. exp. Biol. 490-501 (1954)

30) GARBE A. und H. NOWAK: Zur Pharmakokinetik des Peruvosid II: Vergleichende Untersuchung mit H^3- Ouabain und H^3-Digitoxin am Meerschweinchen
Arzneim. Forsch. 18, 1597-1601 (1968)

31) GOLD H., CATTEL M., MODELL W., KIVIT N., KRAMER M. und W. ZAHM: Clinical studies on digitoxin (digitaline Nativelle)
J. Pharm. exp. ther. 82, 187-194 (1944)

32) GOLDSCHMIDT S. und G. LAMPRECHT: Die Beeinflussung der oxydativen Phosphorylierung durch Strophanthin
Z. Phys. Chem. 307, 132-143 (1957)

33) GRAUWILER J., SCHALCH W. R. und M. TAESCHLER: Pharmakologische Eigenschaften von Acetyldigoxin-a
Schweiz. med. Wschr. 41, 1381-1388 (1966)

34) GREEF K.: Zur Pharmakologie der herzwirksamen Glykoside
Klin. Phys. 1, 340-370 (1963)

35) GREEF K., SCHWARZMANN D. und G. WASCHALZIK: Beta-Acetyldigoxin und Digoxin. Vergleichende pharmakologische Untersuchung ihrer Wirksamkeit und enteralen Resorption
Arzneim. Forsch. 15, 483-486 (1965)

36) GREENBERGER N. J. : The intestinal absorption of digitalis glycosides
Am. J. med. Sc. 256, 207-209 (1968)

37) GREENBERGER N. J., MACDERMOTT R. P., MARTIN J. F. und S. DUTTA: Intestinal absorption of 6-tritiumlabeled digitalis glycosides in rats and guinea pigs
J. Pharm. exp. ther. 167, 265-273 (1969)

38) HACKENBERG U. : Die enterale Resorption von Lanatosid A, B und C und von Gitoxin bei Katze und Hund
Arzneim. Forsch. 3, 549-553 (1953)

39) HAUSSCHILD F. : Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
Thieme Verlag, Leipzig 1960, S. 931-933

40) HEINZ E.: Kinetic studies on the "influx" of glycin-1-C^{14} into the Ehrlich mouse ascites carcinoma cell
J. biol. Chem. 211, 781-790 (1954)

41) HEINZ E. : The exchangeability of glycin accumulated by carcinoma cells
J. biol. Chem. 225, 305-315 (1957)

42) HEINZ E. und J. WALSH: Exchange diffusion, transport and intracellular level of amino acids in Ehrlich carcinoma cells
J. biol. Chem. 233, 1488-1493 (1958)

43) HEINZ E. : Aktiver Transport von Aminosäuren
12. Coll. d. Ges. Phys. Chem. 167-185, Mosbach 1961

44) HEINZ E. : Physiologie, Biochemie und Energetik des aktiven Transports
Arch. exp. Path. Pharm. 245, 10-28 (1963)

45) HERRMANN R. G., PARKER R. J., HENDERSON F. G. und K. K. CHEN: Intestinal absorption of cardiac steroids
Proc. Soc. exp. Biol. 109, 646-649 (1962)

46) HOGBEN C. A. M., TOCCO D. J., BRODIE B. B. und L. S. SCHANKER: On the machanism of intestinal absorption of drugs
J. Pharm. exp. ther. 125, 275-282 (1959)

47) HOLTZ P.: Resorption, Spaltung und Ausscheidung von k-Strophanthin bei Ratten
Klin. Wschr. 26, 238-239 (1958)

48) HÜSTEN J., SCHRÖDER H., RUIZ-TORRES A. und G. A. NEUHAUS: Aufnahme von Digitoxin in die Ascites-(Ehrlich)-Tumorzelle und Wirkung auf den Tyrosin-C^{14}-Eiweißeinbau
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 1162-1164 (1968)

49) HÜSTEN J. und A. RUIZ-TORRES: Vergleichende Untersuchung über die Aufnahme von Herzglykosiden in die Zelle
75. Tagung d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 396-399, Wiesbaden 1969

50) KELLY R. B., DANIELS E. G. und L. B. SPAULDING: Cytotoxicity of cardiac principles
J. med. Chem. 8, 547-548 (1965)

51) KUNZE H. und W. VOGT: Resorption von Phenolrot aus dem Dünndarm der Ratte
Arch. exp. Path. Pharm. 256, 139-148 (1967)

52) KUNZE H.: Aktiver Transport als Komponente der enteralen Phenolrotresorption
Arch. exp. Path. Pharm. 259, 260-265 (1968)

53) KUSCHINSKY K.: Bestimmung der Eiweißbindung verschiedener Herzglykoside mittels Sephadex-Gelfiltration
Arch. exp. Path. Pharm. 259, 394-399 (1968)

54) KUSCHINSKY K.: Die Bindung verschiedener Herzglykoside an Plasmaproteine
Arch. exp. Path. Pharm. 260, 165 (1968)

55) KUSCHINSKY K.: Über die Bindungseigenschaften von Plasmaproteinen für Herzglykoside
Arch. exp. Path. Pharm. 262, 388-398 (1969)

56) LAUTERBACH F.: Über Mechanismus und Umfang der enteralen Resorption und des entero-hepatischen Kreislauf von Herzglykosiden
Arch. exp. Path. Pharm. 245, 67-68 (1963)

57) LAUTERBACH F.: Über die Bedeutung der Metabolisierung von Herzglykosiden in der Leber für deren toxikologisch bestimmte enterale Resorptionsquote
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 36-37 (1963)

58) LAUTERBACH F., NITZ D. und K. PRESCHER: Enterale Resorption, biliäre Ausscheidung und enterohepatischer Kreislauf von Herzglykosiden bei der Ratte
Arch. exp. Path. Pharm. 247, 391-411 (1964)

59) LAUTERBACH F.: Einfluss von Herzglykosiden auf die enterale Resorption
Arch. exp. Path. Pharm. 250, 232-233 (1965)

60) LAUTERBACH F.: Untertitration von Herzglykosiden bei enteraler Applikation
Arch. exp. Path. Pharm. 257, 305-306 (1967)

61) LAUTERBACH F., GERBER C., NITZ D. und K. PRESCHER: Über Unterschiede im Mechanismus der enteralen Resorption kardiotoner Steroide und anderer Pharmaka
Arch. exp. Path. Pharm. 257, 432-457 (1967)

62) LAUTERBACH F., GERBER C., NITZ D. und K. PRESCHER: Über den Einfluß von Natrium-Ionen auf die enterale Resorption des Herzglykosides Convallatoxin
Arch. exp. Path. Pharm. 257, 458-473 (1967)

63) LAUTERBACH F.: Comparison of intestinal penetration of cortisol and convallatoxin: demonstration of a transport mechanism for cardiotonic steriods
Bioch. Bioph. Acta 150, 146-155 (1968)

64) LAUTERBACH F., VOGEL G. und I. BAUMANN: Die Abhängigkeit der enteralen Wirkungsquote kardiotoner Steroide von der angebotenen Dosis
Arch. exp. Path. Pharm. 259, 248-259 (1968)

65) LAUTERBACH F.: Metabolismus und enterale Resorption herzwirksamer Glykoside
Arch. exp. Path. Pharm. 263, 26-39 (1969)

66) LENDLE L.: Kristisches zur peroralen Strophanthinbehandlung und zur Frage der Wirksamkeit von Geninen
Dtsch. med. Wschr. 75, 797-800 (1950)

67) LINEWEAVER H. und D. BURK: The determination of enzym dissoziation constants
Am. J. Chem. Soc. 56, 658-666 (1934)

68) LINGNER K., HOTOVY R., GILTISEN J. und W. KÜSSNER: Resorption und Abbau herzwirksamer Glykoside 3. Mitteilung: chemische Bestimmung der enteralen Resorption von Cardenolidglykosiden an Ratten
Arzneim. Forsch. 13, 764-767 (1963)

69) LOOMIS W. F. und F. LIPPMANN: Reversible inhibition of the coupling between phosphorilation and oxidation
J. biol. Chem. 173, 807-808 (1948)

70) MC LEOD M. E. und M. P. TYOR: Transport of basic amino acids by hamster intestine
Am. J. Phys. 213, 163-168 (1967)

71) MEGGES R. und K. REPKE: Über Faktoren, welche die orale Wirksamkeit von Herzglykosiden bestimmen
Arch. exp. Path. Pharm. 241, 534 (1961)

72) MEGGES R. und K. REPKE: Improved intestinal absorption of polar glycosides by acylation
1st Int. Pharm. Meet. Vol. 3, 271-276 (1963)

73) MERCK H. L.: Über Glykosidbestand und Resorption von "Gitalin"
Arch. exp. Path. Pharm. 228, 217 (1956)

74) MICHAELIS L. und M. L. MENTEN: Die Kinetik der Invertinwirkung
Biochem. Z. 49, 333-369 (1913)

75) NETTER H.: Mögliche Mechanismen und Modelle für aktive Transportvorgänge
12. Coll. d. Ges. Phys. Chem. 13-44, Mosbach 1961

76) OCHSENFAHRT H. und D. WINNE: Darmdurchblutung und Resorption von Arzneimitteln
Arch-exp. Path. Pharm. 260, 184-185 (1968)

77) OKITA G. T.: Studies with radioactive digitalis
Am. Geriatr. Soc. 5, 163-174 (1957)

78) OXENDER D. L. und H. N. CHRISTENSEN: Evidence for two types of mediation of neutral amino acid transport in Ehrlich cells
Nature 197, 765-767 (1963)

79) PAINE C. M. und E. HEINZ: The structural specifity of the glycine transport system of Ehrlich carcinoma cells
J. biol. Chem. 235, 1080-1085 (1960)

80) POST R. L. : Relationship of an ATPase in human erythrocyte membran to the active transport of sodium and potassium
Fed. Proc. 18, 121, Nr. 480 (1959)

81) REINERT H. : Die enterale Resorption des g-Strophanthins, k-Strophanthins-gamma und Digitoxin bei der Katze
Arch. exp. Path. Pharm. 215, 1-7 (1952)

82) REPKE K. : Die Bis- und Monodigitoxoide des Digitoxigenins und Digoxigenins: Metaboliten des Digitoxins
Arch. exp. Path. Pharm. 237, 155-170 (1959)

83) ROBINSON J. W. L. : Beziehung zwischen der Herzglykosid-Empfindlichkeit des Aminosäuretransportes und der Na^+-Ka^+-stimulierten ATPase im Rattendünndarm
Arch. exp. Path. Pharm. 260, 142 (1968)

84) ROSENBERG TH. : The concept and definition of active transport
8th Symp. Soc. exp. Biol. 27-41, 1954

85) ROSENBERG TH. und W. WILBRANDT: The kinetics of membran transport invoving chemical reactions
Exp. Cell Res. 9, 49-67 (1955)

86) ROTHLIN E. und R. BIRCHER: Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden
Ergeb. Inn. Med. u. Kinderh. 5, 457-552 (1954)

87) RUIZ-TORRES A. : Kinetik der Herzsteroide im Organismus des Menschen und der Versuchstiere
Klin. Wschr. 48, 257-270 (1970)

88) RUIZ-TORRES A. und H. OHLMEIER: Die Digoxin-Resorption an der perfundierten Dünndarmschlinge der Ratte
Arzneim. Forsch. 4, 522-524 (1970)

89) SCHANKER L. S., TOCCO D. J., BRODIE B. B. und C. A. M. HOGBEN: Absorption of drugs from the rat small intestine
J. Pharm. exp. ther. 123, 81-87 (1958)

90) SCHANKER L. S. : Absorption of drugs from the rat colon
J. Pharm. exp. ther. 126, 283-290 (1959)

91) SCHANKER L. S. und H. M. SALOMON: Active transport of quaternary ammonium compounds into bile
Am. J. Phys. 204, 829-832 (1963)

92) SCHATZMANN H. J. : Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrocytenmembran
Helv. phys. pharm. Acta 11, 346-354 (1953)

93) SCHLEGEL H. : Klinische Gitoxin-Studien (I): Zur Frage der Herzwirksamkeit enteraler Gitoxingaben beim Menschen
Z. Kreisl. Forsch. 44, 600-604 (1955)

94) SCHEDL H. P. und J. A. CLIFTON: Small intestinal absorption of steriods Gastroenterology 41, 491-499 (1961)

95) SCHRÖDER H. : Untersuchung über die Aufnahme von Digitoxin in die Ehrlich-Ascitestumorzelle
Inaug. Dissertation Berlin 1969

96) STORZ H. : Über die quantitative Wirksamkeit des Herzglykosides ß-Acetyldigoxin
Dtsch. med. Wschr. 12, 523-527 (1968)

97) TAGGART J. V. : Mechanism of renal tubular transport
Am. J. Med. 24, 774-784 (1958)

98) VOIGT W. : Resorption von Pharmaka durch Diffusion
Arch. exp. Path. Pharm. 250, 210-231 (1965)

99) WALDI D. : "Steroide" in F. Stahl "Dünnschichtchromatographie"
Springer Verlag 1962 S. 256-287

100) WEISS D., MEYER-ELMEN E. und A. RUIZ-TORRES: Untersuchung über die Ausscheidung von Digoxin durch den Harn beim Menschen
Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 34, 202-205 (1968)

101) WENDT K. H., LAUBINGER G. und A. LENHARTZ: Klinisch experimentelle Resorptionsbestimmung von ß-Acetyldigoxin
Dtsch. med. Wschr. 35, 1532-1537 (1967)

102) WIDDAS F. : Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carrier transfer
J. Phys. 118, 23-39 (1952)

103) WILBRANDT W. : Secretion and transport of non-electrolyts
8th Symp. Soc. exp. Biol. 136-162, 1954

104) WILBRANDT W.: Permeabilität, aktiver Transport und Trägermechanismus
Dtsch. med. Wschr. 28, 1153-1158 (1957)

105) WILBRANDT W.: Zuckertransporte
12. Coll. Ges. Phys. Chem. 112-136, Mosbach 1961

106) WILBRANDT W.: Probleme des aktiven Transports
Arch. exp. Path. Pharm. 245, 28-47 (1963)

107) WILLIAMS R. T., MILLBURN P. und R. L. SMITH: The influence of the enterohepatic circulation on toxicity of drugs
Ann. N. Y. Acad. Sci. 123, 110-124 (1965)

108) WILSON T. H. und G. WISEMAN: The use of sacs of everted small intestine for the study of transport of substances from mucosal to the serosal surface
J. Phys. 123, 116-125 (1954)

Herrn Professor Dr. G. Neuhaus danke ich für die Überlassung des Themas, die Arbeitsmöglichkeiten in seiner Klinik sowie für die Unterstützung bei der Planung der Experimente.

Herrn Professor Dr. A. Ruiz-Torres gilt mein besonderer Dank für seine Hilfe bei der Durchführung der Experimente und der gedanklichen Abfassung der Arbeit sowie seine wertvollen Diskussionsbeiträge.

LEBENSLAUF

Name:	Harm Hinnerk Ohlmeier
6. 7. 1944	geboren in Husum
1951 - 1954	Besuch der Teichwiesenschule in Hamburg
1954 - 1955	Besuch der Volksschule Im Allhorn in Hamburg
1955 - 1964	Besuch der Oberschule Walddörferschule
1964	Abitur
1964 - 1966	Medizinstudium an der Universität München
1966	Physikum
1966/67	1 Semester Medizinstudium an der Universität Innsbruck
1967 - 1970	Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
21. 2. 1970	Medizinisches Staatsexamen Gesamturteil "sehr gut"
1. 5. 1970	Beginn des Medizinalpraktikums

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33